

Beskrivelse af peptidrepertoires størrelse, HLA klasse-I og -II-molekylernes struktur, deres måde at binde peptider på og de cellulære mekanismer bag deres opladning med peptid. Professionelle antigen-præsenterende celler defineres og inddelingen af alfa-beta-T-celler i CD4+ og CD8+ nævnes. Dernæst gennemgås T-celleudviklingen i thymus (startende med thymus' dannelse i embryon og pro-T-cellernes dannelse i det hæmopoietiske væv). Positiv og negativ selektion. Central tolerans. Gamma-delta T-celler nævnes og der fortælles lidt om deres specificitet.

Abbas kap. 5, 6, 7, 8 (T-celler)

Kap 5 The Major Histocompatibility Complex

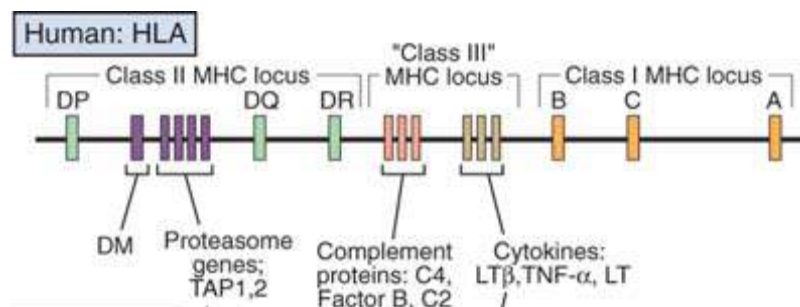
Den principale funktion af T-lymfocytter er at bekæmpe de intracellulære mikroorganismer og aktivere de andre celler, såsom makrofager og B-lymfocytter. T-lymfocytter kan genkende antigener vha. specielle proteiner der er kodet af gener i locus kaldet **major histokompatibilitet kompleks (MHC)**. Der er 2 typer af MHC gen produkter:

- Klasse I MHC molekyler
- Klasse II MHC molekyler

Klasse I MHC molekyler præsenterer antigener for CD8 cytotoxiske T-lymfocytter (CTLs), mens klasse II MHC molekyler præsenterer for CD4 T-hjælpeceller.

Human MHC molekyler kaldes for human leukocyt antigen (HLA), der er equivalent med H-2 molekyler i musen. MHC-komplekset er opbygget med flere loci, der koder for MHC klasse I og II og disse loci er polymorphe. Det betyder, at der ses variationen i et enkelt locus inden for samme art.

HLA-A, HLA-B og HLA-C er identificeret som determinanter af afstødning af graft og de bliver grupperes som klasse I MHC molekyler, mens HLA-DR, HLA-DP og HLA-DQ er identificeret som cellulære (lymfocyt) respons og bliver grupperes som klasse II MHC molekyler.



Den særlige kombination af MHC molekyler på et kromosom kaldes for MHC haplotypen eller vævstypen. F.eks. en haplotype hos mennesket kan være HLA-A2, HLA-B5 og HLA-DR3 osv. Heterozygous individer har 2 HLA haplotyper.

Deres strukturer er vigtige for deres rolle i at præsentere antigener og genkendelse af T-celler. Hver MHC molekyle består af en ekstracellulær peptid-bindende kløft, efterfulgt af immunoglobulin (Ig)-lignende domains og en transmembran og cytoplasmatiske domains. Klasse I molekyler er sammensat af en α -polypeptidkæde kodet i MHC og en non-MHC-kodet kæde, β_2 -mikroglobulin, mens klasse II molekyler er sammensat af 2 MHC-kodet polypeptidkæder, α og β , non-kovalent lænket til hinanden.

Kløften består af en foldning af aminosyrer af MHC-kodede proteiner og sammensat af parret α -helixer hvilende på en 8-strengt antiparallel β -sheets. Det er her, MHC molekyler binder peptider for at præsentere for T-celler. Aminosyrer lokaliseret omkring kløften varierer imellem de forskellige MHC alleler, det betyder variation i MHC molekyler og kan derfor binde flere forskellige peptider og kan genkendes af forskellige antigenreceptorer af forskellige T-celler. Den største variabilitet i aminosyresekvenser ses svarende til $\alpha 1$ og $\alpha 2$ kæderne som har kontakt med antigenet. I MHC klasse II ses den største variabilitet i $\alpha 1$ og $\beta 2$ kæderne. Den (Ig)-lignende domains af MHC molekyler indeholder bindingsstedet for T-celler CD4 og CD8. Der findes desuden en transmembrane og en cytoplasmatiske region.

Klasse I MHC molekyler

Klasse I MHC molekyler består af 2 non-kovalent lænket polypeptidkæder:

- MHC-kodede 44-47 kD α -kæde
- Non-MHC- kodede 12 kD subenhed kaldet β_2 -mikroglobulin

Hver α -kæde er orienteret så den 1/3 af polypeptid strækker sig i ekstracellulære del og den carboxy-terminal del er lokaliseret i cytoplasmaet. Den amino-terminal del er α -1 og α -2 segmenter af α -kæden, der former en antiparallel β -sheets støttende 2 parallel streng af α -helix. Det former den tidligere nævnte kløft af klasse I MHC molekyler. Den α -3 segment af α -helix foldes ind i en Ig-domain. Dette segment indeholder bindingsstedet for CD8.

β_2 -mikroglobulin interagerer non-kovalent med α -3 segmentet af α -kæden. Ligesom α -3 segment er β_2 -mikroglobulin er strukturelt homolog med Ig-domain.

MHC klasse I molekyler findes i alle kerneholdige celler (dvs. ikke i røde blodlegemer). Hvis en intracellulær organisme som f.eks. virus, tuberkulose-bakterier og klamydia inficerer celler, kan cellerne udtrykke dette med sin klasse I MHC molekyler over for CD8 cytotoxiske T-cellerne.

Klasse II MHC molekyler

Klasse II MHC molekyler er sammensat af 2 non-kovalente associeret polypeptidkæder, α og β . De amino-terminal α -1 og β -1 segmenter fra hver kæde interagerer med hinanden for at forme peptid-bindende kløft, hvor der kan bindes antigenpeptider. α -2 og β -2 segmenter er foldet ind i Ig-domain, hvor β -2 bidrager til bindingen af CD4 T-celler. De carboxy-terminal segmenter ender gennem membranen ned i cytoplasmaet.

MHC klasse II molekyler findes først og fremmest på antigen præsentierende celler (makrofager/monocyter, dendritiske celler). Med MHC klasse II molekyler udtrykker cellerne fragmenter af bakterier, de har fagocyteret. Når fagocyten præsentere det fagocyterede antigen for CD4 T-cellerne, anvender den sine MHC klasse II molekyler.

Begge klasse har kun en kløft, der kun binder sig til et peptid af gangen, men de kan binde mange forskellige peptider. Men det er ikke alle T-celler der kan genkende antigener, da de er specifikke hvad angår bindingen. T-celler kan kun binde det antigen, de er specifikke for og som de får præsentere af antigen præsentierende celler.

På den genetisk plan er MHC lokaliseret på den lille arm af kromosom 6 og β_2 -mikroglobulin er kodet af genet på kromosom 15. Klasse I gener, HLA-A, HLA-B og HLA-C findes ud i sider af HLA locus, mens klasse

II gener findes i centrum af HLA locus. I MHC komplekset findes der gener for TAP (transporten), proteasomet (LMP-genet) for tapasin samt DM gener, hvis funktion er at katalysere peptidbinding til klasse II MHC molekyler. Mellem klasse I og klasse II gener findes der gener, der koder for diverse komponenter af komplementsystemet, 3 relaterede cytokiner (TNF, lymphotoxin- α og lymphotoxin- β (LT)) og nogle heat chok proteiner. Disse gener kalder man for klasse III MHC gener.

Udtryk af MHC molekyler er øget ved produktion af cytokiner under den medfødte og adaptive immunrespons. På de fleste celler øger interferon- α , interferon- β og interferon- γ ekspresion af klasse I molekyler og TNF og LT har den samme effekt. Interferon bliver produceret i forbindelse med bekæmpelse af vira f.eks. af NK-celler i den medfødte immunrespons. Udtryk af klasse II MHC molekyler er også reguleret af cytokiner og andre signaler i de forskellige celler (INF- γ aktiverer CIITA (MHC klasse II transaktivator)). Interferon- γ er den principale cytokine der er involveret i stimuleringen af klasse II MHC molekyler i antigen præsenterende celler som dendritiske celler og makrofager.

Kap 6 Antigen Processing and Presentation to T lymphocytes

T-lymfocytter spiller en aktiv rolle i den erhvervede immunrespons mod mikroorganismer. CD4 T-celler aktiverer makrofager til at destruere fagocytterede mikroorganismer, mens CD8 T-celler dræber inficerede celler med intracellulære mikroorganismer. I humoral immunitet interagerer CD4 T-celler med B-lymfocytter og stimulerer proliferation og differentiering af disse B-celler.

Celler der viser antigener frem for T-celler, kaldes for antigen præsenterende celler (APC).

Flest T-lymfocytter genkender kun fremmede peptider, mens B-lymfocytter kan genkende både fremmede peptider og andre proteiner, nukleinsyrer, polysakkarider, lipider og små celler. T-lymfocytter kan kun genkende peptider der er præsenteret af APC, ikke opløselige peptider.

APC spiller 2 vigtige rolle i aktiveringen af T-celler. Først de omdanner antigenerne til peptider og viser frem peptid-MHC komplekset til genkendelse af T-celler. Denne proces kaldes for antigen processing. Anden nogle APC bidrager med stimuli til T-celler udover den der bliver initieret ved genkendelse af peptid-MHC komplekset af T-celle antigen receptorer. Disse stimuli refererer til costimulatorer, der er krævet for fuld respons fra T-celler.

Dendritiske celler og makrofager udtrykker Toll-like receptorer der responderer på mikroorganismer ved at øge ekspresion af MHC molekyler og costimulatorer. Dendritiske celler og makrofager udtrykker også kemokine receptorer i forbindelse med aktiveringen der stimulerer deres migration til infektionsstedet og yderligere tilføjelse af antigen præsensation og T-celle aktiveringen.

Dendritiske celler

Dendritiske celler er mest effektive som APC til aktiveringen af naive CD4 og CD8 T-celler og dermed initieringen af T-celle respons i lymfoide organer. De er præsenterede i lymfoide organer, i epithelia af huden og gastrointestinkanalen og respiratoriske veje. Prototype af epithelial dendritiske celler er Langerhans celler af epidermis. Hvilede (Immature) dendritiske celler udtrykker membran receptorer f.eks. mannose receptorer og er i stand til at fange et antigen og nedbryder det via en protease til et peptid, så det kan binde

til klasse II MHC molekylerne. Den transporterer det til lymfeknuder. I respons til antigenet, modnes dendritiske cellen, mens den er på vej til lymfeknuder med antigenet og bliver meget effektiv når den skal fremvise antigenet til naive T-celler i T-celle zone og stimulere dem. T-celler der er specifikke for det fremviste antigen, bliver aktiveret og en immunrespons er initieret.

De udtrykker også Toll-like receptorer der kan genkende antigenet og aktivere cellen til at secernere cytokiner og starte deres modningsproces.

Dendritiske celler der bliver aktiveret af mikroorganismer eller af lokale cytokiner som TNF, mister deres tilhæftningen til epithelia og begynder at udtrykke en kemokine receptor kaldet CCR7 der er specifik for kemokine produceret i T-celle zone i lymfeknuder. Kemokiner tiltrækker dendritiske celler med antigener til T-celle zone. Naive T-celler udtrykker samme CCR7 receptorer, der gør at de også migrerer til det samme sted i lymfeknuder i T-celle zone, hvor de møder dendritiske celler.

Antigener kan også transporteres som opløsning i lymfen. Når de når til lymfeknuden gennem afferent lymfatisk kar, bliver antigener filtreret fra gennem lymfeknuden af dendritiske celler og makrofager. B-lymfocytter kan også genkende antigener og binder sig til dem.

Dendritiske celler kan også optage inficerede celler eller tumor celler og præsentere deres antigener på klasse I MHC molekyler til CD8 T-lymfocytter og inducerer den primær respons af dem.

En anden slags dendritiske celler, follikulær dendritiske celler, findes i milten og lymfeknuder, præsenterer antigener til B-lymfocytter i germinal centre.

Makrofager

Makrofager præsenterer antigener til differentieret effektor CD4 T-celler i effektor fase af celle-medieret immunitet, som til gengæld aktiverer makrofagerne selv til at dræbe mikroorganismer. Denne proces er en central reaktion af celle-medieret immunitet og delayed type hypersensitivitet. Cirkulerende monocytter kan migrere til infektions- og inflammationsstedet, hvor de differentieres til makrofager og fagocytære og destruere mikroorganismer. CD4 T-celler øger makrofagernes mikrobicidal aktivitet ved at øge deres klasse II MHC molekyler og costimulatorer. Det gør de ved cytokine, interferon- γ .

Makrofager har et stort antal receptorer for komponenter af mikroorganismer f.eks. LPS bl.a. mannosose receptoren og scavenger receptoren. Disse receptorer er nødvendig for induktion af co-stimulatorisk aktivitet, idet B7 kun induceres ved binding af komponenter af mikroorganismer. Induceres co-stimulation ikke af komponenter af mikroorganismer, bliver makrofager anerge (aktiverings refraktær).

Dette forhold har betydning for at makrofager f.eks. ikke aktiveres af selvantigener. Konjungeres selvantigener dog med bakteriel adjuvant kan dette føre til autoimmunitet, idet selvantigener får mulighed for at internaliseres præsenteres på overfladen af klasse II MHC molekyler. Disse selvantigener kan så genkendes af Th1 celler, der stimulerer B-celler til Ig sekretion.

Makrofager i leveren (Kupffer celler) og makrofager i den røde pulpa i milten clearer døde og døende celler fra blodet hvorfor de internaliserer meget antigen. På trods af dette udløser de ikke autoimmunitet, idet de udtrykker meget lidt klasse II MHC på overfladen.

B-lymfocytter

B-lymfocytter præsenterer antigener til T-hjælpeceller under humoral immunrespons. Det foregår hovedsageligt i lymfoidt væv. Som makrofager kræver de stimulation med komponenter af mikroorganismer for at udtrykke B7.

Kerneholdige celler

Alle kerneholdige celler udtrykker klasse I MHC molekyler, der kan binde antigenpeptider fra cytosolen (viral proteiner eller muteret proteiner af tumor celler) og præsenterer dem for CD8 cytotoxiske T-celler. Fagocyterede mikroorganismer kan også genkendes af CTLs da nogle af deres antigener kan flygte fra fagocytiske vesikler i cytosolen.

Nedbrydning af antigener til peptider i cellerne

De fleste klasse II-associerede peptider er derivede fra proteinantigener der er fanget og optaget i APC som endosomer. Både dendritiske celler og makrofager udtrykker forskellige overfladiske receptorer, der kan genkende forskellige strukturer af bakterier. Makrofager udtrykker receptorer for Fc regioner af antistoffer og receptorer for komplementprotein C3b, der kan binde antigener med en af dem, og øge deres optagelse. B-lymfocytter udtrykker immunoglobuliner i deres overflader, der effektivt kan mediere optagelse af proteinerne præsenterede i lave koncentrationerne i væsken.

Disse endosomer bliver fusioneret med lysosomer og bliver til fagolysosomer igen. I fagolysosomer bliver antigener nedbrudt til peptider. Der er mange forskellige enzymer der deltager i denne proces. En af proteaserne er cathepsin. α - og β -kæden af klasse II MHC molekyler bliver syntetiseret i ER. I_i bliver en trimer bestående af subenheder (kaldes også invariant kæde-deriveret peptid), der binder sig til bindingsstedet af MHC molekylet. På den måde kan MHC molekyler ikke binde de antigener, som de møder i ER men i stedet for efterlade dem til bindingen med klasse I MHC molekyler. I_i sørger for at MHC molekyler bliver bragt til fagolysosomerne med nedbrudt peptider og fusionerer med deres membran. I_i bliver dissociert fra klasse II MHC molekyler ved en kombination af proteolytiske enzymer og HLA-DM, og antigenpeptider kan så binde sig til den peptid-bindende kløft. Cathepsin S hjælper også med dissocieringen af I_i fra MHC molekyler, hvor der efterlades kun en CLIP på kløften. Selve CLIP bliver fjernet af HLA-DM. Når CLIP engang er fjernet, kan peptiderne nu binde sig til MHC molekylerne. HLA-DM kan være med til at accelerere processen med bindingen af peptider til kløften af MHC molekylerne.

I B-lymfocytter og måske i andre celler findes der HLA-DO, der normalt inhiberer HLA-DM, men ved inflammation overvindes denne inhibition ved at inducere HLA-DM transskription.

Peptid-klasse II MHC molekylerne bliver herefter leveret til overfladen af APC til fremvisning og genkendelse af CD4 T-celler.

Peptider der bliver præsenteret bundet til klasse I MHC molekyler er derivede fra cytosolisk proteiner, hvor de fleste af dem er syntetiserede inde i cellen. De kan være produkter af vira, proteiner til tumor celler eller andre intracellulære mikroorganismer, der inficerer værtceller. Nogle mikroorganismer er i stand til at danne porer i fagosomen og træde ude i cytosolen f.eks. *Listeria monocytogenes* producerer et protein kaldet listeriolysin, der hjælper bakterien med at flygte fra vesikler til cytosolen.

Cytoliske proteiner bliver nedbrudt proteolytisk af proteosomer. Proteosomen ligner en cylinder sammensat af 2 indre og 2 ydre ringe, hver ring består af 7 subenheder. 3 af disse subenheder er katalytiske site for

proteolyse. Der er 2 proteolytiske subenheder i en 1500-kD proteosom, kaldet LMP-2 og LMP-7, der er vigtige for generering af klasse I-bindende peptider.

I cytosolen bliver peptider transporteret til ER. I ER findes der en speciel transportor, hvor nye syntetiserede klasse I MHC molekyler bindes til. Klasse I MHC molekyler bliver syntetiserede i ER. TAP protein er et ATP-afhængige transporter og er lokaliseret i ER lumen, hvor den hæftes non-kovalent til de nye syntetiserede MHC molekyler via et protein kaldet tapasin. Calnexiner, calretikulin og tapasin fungerer som chaperoner under syntesen og foldningen af molekylerne. Når antigenpeptider bliver transporteret til ER, binder de sig på kløften af de nye MHC molekyler lænket til tap dimer. Herefter løsriveres komplekset fra ER og bliver transporteret gennem Golgi kompleks og videre til celleoverfladen via exocytiske vesikler. Når de engang bliver genkendt af CD8 cytotoxiske T-celler og med CD8 coreceptor spiller en essential rolle ved at binde sig til en non-polymorphic region af MHC molekyle.

Kap 7 Antigen Receptors and Accessory Molecules of T Lymphocytes

T-lymfocytter responderer på peptide der bliver vist frem af APC. MHC molekyler og peptider former komplekser på APC's overflade. Den receptor der genkender disse komplekser kaldes for T-celle receptor (TCR). Der findes også invariante proteiner, CD3 og ζ , der er nonkovalent lænket til TCR for at danne TCR kompleks.

TCR af CD4 T-hjælpeceller og CD8 cytotoxiske T-lymfocytter (CTLs) er en heterodimer bestående af 2 transmembrane polypeptidkæder, α og β , kovalent lænket til hinanden via disulfid-bindingen. Hver α -kæde og β -kæde består af en Ig-lignende N-terminal variabel (V) domain, en Ig-lignende konstant (C), en hydrofobisk transmembran region og en kort cytoplasmatisk region. Den ekstracellulære portion af receptoren ligner strukturelt antigen-bindende fragment (Fab) af en Ig-molekyle, der er lavet af en V og en C region af let-kæde og en V og en C region på en tung-kæde. Den V region af TCR α - og β -kæde indeholder en kort strækning af aminosyrer hvor variabilitet mellem de forskellige TCRs er koncentreret og disse former complementarity-determining regions (CDRs). Både α - og β -kæde indeholder hver 3 CDRs, hvor β -kæde indeholder en fjerde hypervariable region af en ukendt funktion.

Hver TCR kæde er kodet af multiple gensegmenter der undergår somatisk genrearrangeringen under modningsproces af T-lymfocyter. TCR udfører ikke en effektor funktion af sig selv, men i stedet for komplekset af TCR initierer signaler der aktiverer effektor funktioner af T-celler. I modsætningen til antistoffer, undergår den ikke forandringer i C region ekspresion (det vil sige isotype switching) eller affinitet maturation under T-celle differentieringen.

Genkendelse af peptid-MHC komplekset er medieret af 6 CDRs formet af begge α - og β -kæder af TCR.

CD3 og ζ proteiner er nonkovalente associerede med TCR $\alpha\beta$ heterodimer. Når TCR genkender et antigen, disse associerede proteiner transducerer signalet der fører til T-celle aktivering. CD3 består faktisk af 3 proteiner der er CD3 γ , δ og ϵ . Den N-terminale ekstracellulære region af γ , δ og ϵ kæder hver indeholder en enkelt Ig-lignende domain og derfor er disse 3 proteiner medlemmer af Ig superfamilie. Hver TCR kompleks indeholder en $\alpha\beta$ dimer associerede med en CD3 $\gamma\epsilon$ heterodimer og en CD3 $\delta\epsilon$ heterodimer og en disulfid-lænket kovalent $\zeta\zeta$ homodimer. Den cytoplasmatiske domain af kæderne en kopi af sekvens motif der er vigtige for signalering kaldet immunoreceptor tyrosin-baseret aktivation motif (ITAM). ITAM spiller en central rolle i signaleringen af TCR komplekset. De er også fundet i cytoplasmiske haler af diverse andre lymfocyt

membran proteiner, der er involveret i signal transduktion, inkl. i ζ -kæden af TCR komplekset, Ig α og Ig β proteiner associeret med membran Ig molekyler af B-celler, komponenter af diverse Fc receptorer og NKG2D aktiverende receptorer på NK-celler. ζ -kæden har en lang cytoplasmiske region der indeholder 3 ITAM. Den er også associeret med andre lymfocytter end T-celler f.eks. Fc γ -receptorer (Fc γ RIII) af NK-celler.

$\gamma\delta$ TCR er den anden type af diverse disulfid-lænket heterodimer, der er udtrykt få T-celler. Dette antigen receptorer er også associeret med CD3 og ζ -proteiner. TCR γ og δ kæder består af ekstracellulære Ig-lignende V og C regioner, hydrofobisk transmembrane segmenter og en kort cytoplasmiske haler. Den største del af $\gamma\delta$ TCR udtrykker ikke CD4 og CD8.

Omkring 10 % af human intestinal intraepithelial T-celler udtrykker $\gamma\delta$ TCR.

CD4 og CD8 er T-celle proteiner der binder til non-morphic regioner af MHC molekyler og faciliterer signaleringen af TCR kompleks under T-celle aktivering. Den største funktion af CD4 og CD8 er signal transduktion ved antigen genkendelse. Signal transduktion er medieret af T-celle-specifikke Src familie tyrosin kinase kaldet Lck der er nonkovalently, men tæt associerede med cytoplasmiske haler af både CD4 og CD8. De er også med til at styrke bindingen af T-celler til APC.

Interaktion mellem CD4 eller CD8 og MHC molekyler bringer coreceptor og dens associeret Lck tæt på TCR kompleks. Lck fosforylerer tyrosin enheder i ITAMs af CD3 og ζ -kæde og initierer T-celle aktiverende kaskade.

CD28 er et membranprotein (principal costimulerende receptorer), der transducerer signal der fungerer sammen med signalet leveret fra TCR komplekset for at aktivere naive T-celler. Ligand der passer til CD28, sidder på dendritiske celler, makrofager og B-lymfocytter og er parret kaldet B7-1/B7-2. Bindingen stimulerer produktion af vækst faktorer og andre cytokiner og fremmer T-celle proliferation og differentieringen. CD28 molekyle er udtrykt på mere end 90 % af CD4 T-celler og 50 % af CD8 T-celler.

CTLA-4 er strukturelt homolog til CD28 og dens funktion er at hæmme T-celle aktivering.

Bindingen af MHC-peptid kompleks til TCR co-stimuleres i første omgang af CD4 co-receptoren, men for at opnå klonal expansion må T-cellen co-stimuleres med større kraft. Dette sker ved at APC-cellers B7 bindes til CD28. Den aktiverede T-celle syntetiserer IL-2 og IL-2 højaffinitetsreceptorer, der får cellen til at dele sig 2-3 gange i døgnet. Aktivering fører desuden til ekspression af CD40 ligand.

CD2 er en anden vigtig receptor, der er glycoprotein og præsenteret på mere end 90 % af mature T-celler og 50-70 % af thymocytter og NK-celler. Molekylet indeholder 2 Ig-lignende domain ekstracellulære, en hydrofobisk transmembran region og en lang cytoplasmisk hale. Ligand for CD2 receptorer er leukocyt funktion-associerede antigen-3 (LFA-3), som også er medlem af CD2 familie.

CD2 familie af receptorer inkluderer proteiner såsom CD2 og SLAM der bidrager med tilførende aktiverende signaler til T-celler.

Aktiveret CD4 T-celler udtrykker en receptor af TNF familie kaldet CD40 ligand, der binder sig til CD40 på B-lymfocytter, makrofager, dendritiske celler og endothelial celler og aktiverer disse celler. Det betyder at

CD40L er en vigtig mediator af mange af effektor funktioner af T-hjælpeceller, som f.eks. stimuleringen af B-celler til at producere antistoffer, aktiveringen af dendritiske celler under initieringen af celle-medieret immunitet og aktiveringen af makrofager til at destruere fagocyterede mikroorganismer.

Kap 8 Lymphocyte Development and the Rearrangement and Rearrangement and Ekspression of Antigen receptor genes

Lymfocytter udtrykker meget varierende antigen receptorer der er i stand til at genkende flere forskellige mikroorganismer. Denne variation er genereret under udviklingen af mature B og T lymfocytter.

Maturationen af B- og T-lymfocytter involverer en serie af begivenheder, der foregår i lymfoidt væv.

Pluripotente stamceller i knoglemarv refereres til hæmatopoietisk stamcelle, der giver ophav til flere forskellige linjer. B-celler udvikles til follikulære, marginal zone og B-1 B-celler og T-celler udvikles til CD4 hjælpeceller og CD8 cytotoxiske T-lymfocytter og $\gamma\delta$ T-celler.

Den tidlige B- og T-celle udviklingen er karakteriseret ved proliferation af progenitorer, stimuleret hovedsageligt af cytokine IL-7, hvilket resulterer øget antal i celler. IL-7 bliver produceret af stromaceller i knoglemarv og thymus.

Gener (Ig og TCR gener) der koder for forskellige antigenreceptorer af B- og T-lymfocytter, er genereret af rearrangeringen i individuelle lymfocytter af forskellige variabler (V) region gensegmenter med diversitet (D) og/eller joining (J) gensegment. Man kalder denne proces for specifikke gen re-arrangering *V(D)J recombination*.

I et Ig let kæde protein (κ og λ), er V domain er kodet af V og J gensegmenter, mens den Ig tungkæde protein, V domain er kodet af V, D og J gensegmenter. VDJ junction inkluderer D og J gensegmenter og andre forbindelser i IgH og TCR β og VJ junction inkluderer J segmenter og andre forbindelser i Ig letkæde og TCR α . Det danner en tredje hypervariable region, også kendt som complementarity determining region (CDR3) af antistoffer og TCRs.

Rekombinationsprocessen involverer følgende trin:

- Kromatin åbnes ved en specifik region af antigenreceptor
- Cleavage: Dobbelt-strengt DNA brydes op enzymatisk ved RSS-kodende sekvens junctins using machinery der er lymphoid specifik
- Coding end processing: Nukleotider bliver tilføjet eller fjernet
- Joining: Enderne bliver sammen med ligase
- Ny antigenreceptor gen er nu klar til transskription

Efter immature klon af lymfocytter i generative lymfoide organer udtrykker de antigenreceptorer, hvor de skal undergå både positive og negative selektions processer. I positive selektion lymfocytten med antigenreceptorer der binder sig til selv-ligand med lav affinitet, bliver valgt til overlevelse og de modnes yderligere. Disse positive selektive lymfocytter kan derfor træde i perifere lymfoidt væv, hvor de responderer på fremmede mikroorganismer. I negative selektion vil de celler, der binder selv-antigener med højt affinitet, modtage signalet, der enten fører til celledød eller yderligere rearrangeringen af gener i antigenreceptorer, en proces kaldet receptor editing.

T-lymfocytter differentieres yderligere til CD4 og CD8 T-lymfocytter, og de kan genkende antigener præsenterede af hhv. klasse II MHC molekyler og klasse I MHC molekyler. CD4 T-celler forlader thymus og kan aktiveres af antigener, hvor differentieres til T-hjælperceller hvis effektor funktioner er medieret af specifikke membranproteiner og ved produktion af cytokiner. CD8 T-celler kan differentieres til cytotoxiske T-lymfocytter hvor største effektor funktioner er at dræbe inficerede celler med mikroorganismer. B-celler fra knoglemarven kan differentieres til follikulære B-celler der recirkulerer og medierer T-celle-afhængige immunresponsen i sekundære lymfoide organer eller marginal zone B celler der findes i marginal sinus i milten og medierer T-celle-afhængige responsen til antigener i blodbanen.

Den tidligste udvikling i B-celle-linje sker med pro-B celle. De producerer ikke Ig, men de kan skelne andre immature celler fra med udtryk af B-celle-linje-restriktive overfladiske molekyler såsom CD19 og CD10. Den første rekombination af Ig gener forekommer i den tungkædede locus.

De fleste B-celler der kommer af føtal lever, differentieres til B-1 celler. B-celler fra knoglemarven giver ophav til B-2 celler, der videre giver ophav til follikulære B-celler, der cirkulerer i blodbanen, og marginale zone B-celler, der opholder sig i milten.

De fleste B-celler er follikulære B-celler. De udtrykker μ og δ tungkæder i association med κ og λ letkæder og derfor producerer både membran IgM og membran IgD.